

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 28 SEP 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A2002/00656	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03973	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16.04.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29.04.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/127		
Anmelder BIOTESYS GMBH		

BEST AVAILABLE COPY



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- | | | |
|------|-------------------------------------|--|
| I | <input checked="" type="checkbox"/> | Grundlage des Bescheids |
| II | <input type="checkbox"/> | Priorität |
| III | <input checked="" type="checkbox"/> | Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit |
| IV | <input type="checkbox"/> | Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung |
| V | <input checked="" type="checkbox"/> | Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung |
| VI | <input type="checkbox"/> | Bestimmte angeführte Unterlagen |
| VII | <input type="checkbox"/> | Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung |
| VIII | <input type="checkbox"/> | Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung |

Datum der Einreichung des Antrags 14.11.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 24.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Sindel, U Tel. +49 89 2399-7064 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-23 eingegangen am 13.05.2004 mit Telefax

Zeichnungen, Blätter

1/2-2/2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03973

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 3

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. 3 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:

siehe Beiblatt

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 9, 11, 14-19, 22

Nein: Ansprüche 1-2, 4-8, 10, 12-13, 20-21, 23-24

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 11

Nein: Ansprüche 9, 14-19, 22

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche 1-2, 4-24

Nein: Ansprüche:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/03973**

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Die Nummerierung der Dokumente erfolgt gemäß der Reihenfolge im Recherchenbericht.

Punkt I

Das mit Telefax vom 13.05.2004 eingereichte neue Set an Ansprüchen erfüllt nicht die Anforderungen des Artikels 19(2) PCT, da der Inhalt des Anspruches 1 über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht. Der Begriff "Substanz" ist weiter gefasst als der ursprünglich verwendete Begriff "Wirkstoff". Desweiteren konnte keine Grundlage für die Verwendung des Begriffes "Liposom" gefunden werden.

Aus diesem Grund ist dieser Bericht ohne Berücksichtigung der eingereichten Änderungen erstellt worden.

Punkt III

Der in dem Anspruch 3 benutzte Ausdruck "chemische inerte Substanz wie z.B. Nanopartikel, wie Karbonnanotubes, Nanofäden, Kolloide etc" ist unklar und läßt den Leser über die Bedeutung der betreffenden technischen Merkmale im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieses Anspruchs nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

Desweiteren ist nicht klar, ob in Anspruch 3 die Verknüpfung zwischen "Aminosäuren" und "chemisch inerten Substanz" eine "und"- oder "oder"-Verknüpfung ist.

Punkt V

1) Neuheit

Der Inhalt der Patentansprüche 1, 2, 4-8, 10, 12-13, 20-21 und 23-24 ist nicht neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

D1 beschreibt bereits ein selektives Transportsystem bestehend aus Liposomen, an deren Phospholipidschicht über einen Polyethylenoxid-Spacer Peptide angekuppelt sind (siehe Zusammenfassung, Abb. 2 und Seite 242, Spalte 1, Absatz 2). Die modifizierten Liposomen werden für selektiven Transport eines Wirkstoffs zu bestimmten Zellen des Organismus herangezogen (siehe Seite 245, Spalte 1, Absätze 2-3). Als Modellbeispiel hierfür wurde das Andocken des mit einem linearen RGD-Peptid-modifizierten Liposoms an Integrin GPIIb-IIIa gewählt (siehe Zusammenfassung). Das RGD-Peptid mit der Sequenz GSSSGRGDSPA umfaßt die in Anspruch 8 aufgeführte Sequenz ID NO: 1, wobei der Sequenzabschnitt Arg-Gly-Asp (= RGD) verantwortlich ist für die Bindung an das Integrin (siehe Seite 240, Spalte 1, Absatz 3).

D2 berichtet von wirkstoffhaltigen Phospholipid-Liposomen, deren Oberfläche mit Liganden besetzt ist, welche an spezifische Zellen binden (siehe Ansprüche 23-43). Sterische Barrieren werden als Spacer zwischen Liposom und Ligand eingesetzt (siehe Ansprüche 42-43). Derartig modifizierte Liposomen sind als Transportsysteme für Wirkstoffe wie Tumormittel, Anästhetika, Betablocker, Antibiotika, Antidepressiva, Vitamine, Enzyme oder immunstimulierende Mittel geeignet (siehe Seite 30, Zeile 20 - Seite 31, Zeile 32). Generell können diese Liposomen mit jedem beliebigen Produkt beladen werden (siehe Seite 32, Zeilen 20-23).

Somit ist der Inhalt der Patentansprüche 1-2, 4-8, 10, 12-13, 20-21 und 23-24 nicht neu.

2) Erfinderische Tätigkeit

Der Inhalt der Patentansprüche 9, 14-19 und 22 umfasst keine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Artikels 33(3) PCT.

Das der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Problem ist die Bereitstellung eines verbesserten Systems zum zielorientierten biologischen Transport von Wirkstoffen.

Die Lösung ist ein Liposom mit angehängten Oligopeptiden, deren Sequenzen Bindungsstellen für Proteine darstellen.

Da in D1 bereits Peptide mit der RGD-Sequenz erfolgreich an Liposomen zur spezifischen Bindung an Integrin GPIIb-IIIa und somit zum gezielten Einsatz von Antikoagulantien genutzt wurden, ist es für den Fachmann direkt und eindeutig ableitbar, dass Liposomen, die mit spezifischen Peptidsequenzen für Bindungsstellen an retinalen Zellen derivatisiert werden, zum zielgesteuerten Transport von Wirkstoffen an die Retina verwendet werden können. Die in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Sequenzen 9-15 stellen Teilsequenzen des R-Cadherin dar (siehe **D4**), welches ein Protein zur Zell-Zell-Adhäsion für die Retina ist. Somit liegt es für den Fachmann auf der Hand, dieses Peptid zur zielgerichteten Applikation an der Retina an das Liposom zu koppeln.

Da in D1 deutlich gesagt wurde, dass jedweder Wirkstoff über modifizierte Liposomen appliziert werden kann, beinhaltet es keinen erfinderischen Schritt Mikronutrients wie Vitamine oder Spurenelemente über modifizierte Liposomen zu applizieren, sofern nicht eine überraschende und unerwartete Wirkung feststellbar ist.

Somit ist der Inhalt der Ansprüche 9, 14-19 und 22 nicht erfinderisch.

3) Industrielle Anwendbarkeit

Der Inhalt der Ansprüche 1-2 und 4-24 ist industriell anwendbar im Sinne des Artikels 33(4) PCT.

Patentansprüche

1. Transportsystem für Substanzen umfassend Hybridpartikel aus zumindest einer Schicht von Lipidmolekülen und zumindest einem Liganden, wobei der Ligand ein Peptid ist, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptid eine für einen zielgerichteten Transport spezifische Sequenz aufweist und das zielgerichtet transportierte Liposom zumindest einen Mikronutrienten transportiert.

2. Transportsystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lipidmolekül (3) mit dem zumindest einen Liganden über eine Spacereinheit (4) verbunden ist.

3. Transportsystem nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Spacereinheit (4) von Aminosäuren, einer chemisch inerten Substanz, wie z.B. Nanopartikel, wie Kohlennanotubes, Nanofäden oder Kolloide, etc., gebildet ist.

4. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Lipidmoleküle (3) polymerisierbare Lipide und/oder „natürliche“ Lipide, wie z.B. Steroide, Glycolipide, Phospholipide, Sphingolipide, Polyisoprenoide, etc., sind.

5. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptid (5) ein Oligopeptid (6) ist.

6. Transportsystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligopeptid (6) eine Länge, ausgewählt aus einem Bereich mit einer unteren Grenze von 4 Aminosäuren, vorzugsweise 5 Aminosäuren, insbesondere 6 Aminosäuren und einer oberen Grenze von 18 Aminosäuren, vorzugsweise 20 Aminosäuren, insbesondere 22 Aminosäuren aufweist.

7. Transportsystem nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Oligopeptidsequenz komplementär zur Sequenz eines Rezeptors an einer Zelle ist.

8. Transportsystem nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligopeptid (6) eine Sequenz, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend die Sequenzen Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro (SEQ ID NO: 1), Tyr-Ile-Glu-Ser-Arg (SEQ ID NO: 2) und/oder Ala-Asp-Gly-Glu-Ala (SEQ ID NO: 3), aufweist.

A2002/00656

- 18 -

9. Transportsystem nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Oligopeptid (6) eine Sequenz, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend die Sequenzen Val-Arg-Leu-Leu-Asn-Asn (SEQ ID NO: 4), Val-Arg-Leu-Leu-Asn-Asn-Trp-Asp (SEQ ID NO: 5), Gly-Arg-Val-Arg-Leu-Leu-Asn-Asn (SEQ ID NO: 6), Met-Thr-Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO: 7), Leu-Ser-Gly-Ala-Leu-Arg (SEQ ID NO: 8), Ile-Val-Ala-Ile-Leu-Ile-Cys-Ile-Leu-Ile-Leu-Leu-Thr-Met-Val-Leu-Leu-Phe-Val-Met-Trp-Met (SEQ ID NO: 9), Ile-Val-Ala-Ile-Leu-Ile-Cys-Ile-Leu-Ile-Leu-Leu (SEQ ID NO: 10), Ile-Val-Ala-Ile-Leu-Ile-Cys-Ile-Leu-Ile-Leu-Leu-Thr-Met-Val-Leu-Leu-Phe (SEQ ID NO: 11), Ile-Val-Ala-Ile-Leu-Ile (SEQ ID NO: 12), Cys-Ile-Leu-Ile-Leu-Leu (SEQ ID NO: 13), Thr-Met-Val-Leu-Leu-Phe (SEQ ID NO: 14) und/oder Leu-Phe-Val-Met-Trp-Met (SEQ ID NO: 15), aufweist.

10. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hybridpartikel (2) 3-dimensionale Strukturen, wie z.B. Vesikel, Mikrosphären, Nanopartikel, Tubes, etc., bilden.

11. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine polymerisierbare Gruppe (9) in die Hybridpartikel (2) eingebaut ist.

12. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Mikronutrient zumindest ein Stoff, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Provitamine, Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente, Aminosäuren, Fettsäuren, Polyphenole, Hormone und Organextrakte bzw. deren Syntheseprodukte, wie z.B. Pankreatin, Gallensäure, Knorpelgrundsubstanz, etc., ist.

13. ~~Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,~~ dass das Vitamin ausgewählt aus einer Gruppe umfassend natürliche und synthetische Verbindungen mit Retinoidstruktur (Vitamine A), Vitamin-B-Komplex, Ascorbinsäuren (Vitamine C), Calciferole (Vitamine D), Tocopherole (Vitamine E), Vitamine K, Flavanoide und Biotin, ist.

14. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das zumindest eine Vitamin, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Retinol, Retinyl-Acetat, Retinyl-Palmitat, 3,4-Didehydroretinol (Vitamin A2), Retinal, Retinsäure und Provitamine, wie z.B. α -, β -, γ -Carotin, Lutein, Zeaxanthin, Thiamin (Vitamin B1) bzw. Thiaminhydrochlorid bzw. Thiaminmononitrat, Riboflavin (Vitamin B2) bzw. Natrium-Ri-

A2002/00656

- 19 -

boflavin-5-Phosphat, Niacin (Vitamin B3) bzw. Nikotinsäure bzw. Neacin, Pantothenensäure (Vitamin B5) bzw. Calcium-D-Pantothenat bzw. Natrium-D-Pantothenat bzw. D-Panthenol, Pyridoxin (Vitamin B6) bzw. Pyridoxinhydrochlorid bzw. Pyridoxin-5-Phosphat bzw. Pyridoxindipalmitat bzw. Pyridoxalphosphat, Folsäure (Vitamin B9) bzw. Pteroylglutaminsäure, Cobalamin (Vitamin B12) bzw. Cyanocobalamin bzw. Hydroxycobalamin, Biotin, Cholin, Inosit und p-Aminobenzoessäure, L-Ascorbinsäure, Natrium-L-Ascorbat, Calcium-L-Ascorbat, Kalium-L-Ascorbat und L-Ascorbyl-6-Palmitat, Ergocalciferol (Vitamin D2), Cholecalciferol (Vitamin D3), 1,25-Dihydroxycholecalciferol und die Provitamine Ergosterol bzw. 7-Dehydrocholesterol, D- α -tocopherol, DL- α -Tocopherol, D- α -Tocopherylacetat, DL- α -Tocopherylacetat und D- α -Tocopherylsäuresuccinat, Phylloquinon (Vitamin K1), Menoquinon (Vitamin K2), Menadion (Vitamin K3) und Menadionhydroxiquinon (Vitamin K4), ist.

15. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der zumindest eine Mineralstoff bzw. das zumindest eine Spurenelement in der Reihenfolge ihrer Bedeutung für den Organismus, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Na, K, Mg, Ca, Fe, I, Cu, Mn, Zn, Co, Mo, Se, Cr, F, Si, Ni, As, Sn, V, P, Cl, B, Al und Br, ist.

16. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zumindest eine Komponente, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Coenzym Q-10, Quercetin, Bromelain, Inositol, Cholin, Pycnogenol, Carnitin, Taurin, Mesoinosit, ist.

17. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zumindest eine essentielle Aminosäure, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Histidin, Isoleuzin, Leuzin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan, Valin und Arginin, ist.

18. Transportsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zumindest eine Fettsäure, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure, ist.

19. Verfahren zum Transport von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass das Transportsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 18 verwendet wird.

20. Transportsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Verwendung als Arzneimittel.

A2002/00656

- 20 -

21. Verwendung des Transportsystems nach Anspruch 20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Ernährungsdefiziten.

22. Verwendung des Transportsystems nach Anspruch 21 zur topischen und oralen Applikation.

23. Verwendung des Transportsystems nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass es in der pharmazeutischen, kosmetischen und Nahrungsmittelindustrie angewendet wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.